

明 細 書

光学活性ヒドロキシメチル化化合物の製法

技術分野

- [0001] この発明は、不斉ヒドロキシメチル化反応に関し、より詳細には、光学活性ヒドロキシメチル化化合物の製法及びそのための触媒に関する。

背景技術

- [0002] Lewis酸存在下でのケイ素エノラートとホルムアルデヒドとの反応は、 α -ヒドロキシメチルカルボニル化合物を合成するための有用な手法である。しかし、触媒的不斉反応の実現は極めて困難であり、高選択性を示す例は報告されていなかった(非特許文献1-5)。
- [0003] 非特許文献1:Manabe, K.; Ishikawa, S.; Hamada, T.; Kobayashi, S. Tetrahedron 2003, 59, 10439.
非特許文献2:Ozasa, N.; Wadamoto, M.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. Synlett 2003, 2219.
非特許文献3:Kuwano, R. et. al., Chem. Commun. 1998, 71.
非特許文献4:Casas, J. et. al., Tetrahedron Lett. 2004, 45, 6117.
非特許文献5:Bolm, C.; Ewald, M.; Felder, M.; Schlingloff, G. Chem. Ber. 1992, 125, 1169.

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0004] 不斉ヒドロキシメチル化反応を高い不斉選択性で進行させる触媒、及びその触媒を用いた光学活性ヒドロキシメチル化化合物の製法を提供する。

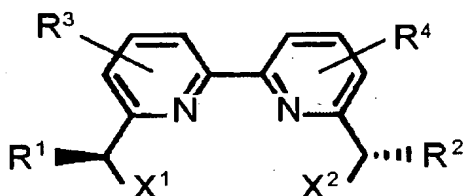
課題を解決するための手段

- [0005] 本発明者らは、キラル配位子(非特許文献3)とスカンジウムトリフラートとの組み合わせを用いることにより、触媒的不斉ヒドロキシメチル化反応が高い立体選択性で進行することを見出し、本発明を完成させた。この反応では、市販のホルムアルデヒド水溶液(ホルマリン)を直接反応に用いることができる。

本触媒系は、光学活性体合成の有用な手法となり得るだけでなく、水系溶媒中での触媒的不斉反応の発展に重要な指針を与えるものである。

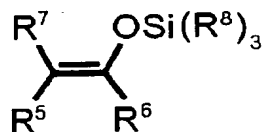
[0006] 即ち、本発明は、水溶液中又は水と有機溶媒との混合溶媒中で下式(化1)

[化1]



(式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ同じであっても異なってもよく、水素原子、アルキル基又はアリール基を表し、但し、 R^1 及び R^2 の少なくとも一方は炭素数が3以上であり、 R^3 及び R^4 は、それぞれ同じであっても異なってもよく、水素原子又は炭素数1-4のアルキル基若しくはアルコキシ基を表し、 X^1 及び X^2 は、それぞれ同じであっても異なってもよく、 $-OR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、又は $-NHR^{11}$ (式中、 R^9-R^{11} は水素原子又はアルキル基を表す。)を表す。)で表される配位子又はその対称体と MY_n で表されるルイス酸(式中、MはCu、Zn、Fe、Sc、又はランタノイド元素を表し、Yはハロゲン原子、OAc、 $O\text{COCF}_3$ 、 ClO_4 、 SbF_6 、 PF_6 又は OSO_2CF_3 を表し、nは2又は3の整数を表す。)とを混合させて得られる触媒の存在下で、下式(式2)

[化2]

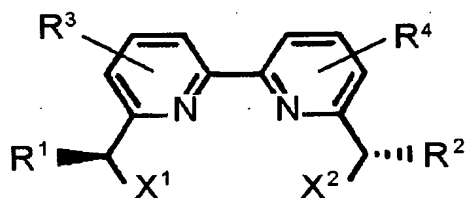


(式中、 R^5-R^7 は水素原子、脂肪族炭化水素基、単環又は多環の脂環式炭化水素基、単環又は多環の芳香族炭化水素基、又は複素環基を表し、但し、 R^6 は水素原子ではなく、 R^5 及び R^7 は同一ではなく、また R^5 及び R^6 は共に環を形成してもよく、 R^8 は、それぞれ同じであっても異なってもよく、炭化水素基を表す。)で表されるケイ素エノラートとホルムアルデヒドとを反応させることから成る光学活性ヒドロキシメチル化合物の製法である。

発明を実施するための最良の形態

[0007] 本発明で用いる触媒は下記構造

[化1]



の配位子とMY_nで表されるルイス酸とを混合させて得られる。

[0008] R¹及びR²は、水素原子、アルキル基又はアリール基、好ましくはアルキル基又はアリール基を表す。これらはそれぞれ同じであっても異なってもよいが、好ましくは同一である。R¹及びR²の少なくとも一方は嵩高いこと、具体的には炭素数が3以上であることを要する。

R³及びR⁴は水素原子又は炭素数1～4のアルキル基若しくはアルコキシ基、好ましくは水素原子を表す。これらはそれぞれ同じであっても異なってもよいが、好ましくは同一である。

[0009] X¹及びX²は-OR⁹、-SR¹⁰、又は-NHR¹¹ (R⁹～R¹¹は水素原子又はアルキル基、好ましくは水素原子を表し、アルキル基の炭素数は好ましくは1～3である。)を表し、好ましくは-OH又は-OMeを表す。

MはCu(2価)、Zn(2価)、Fe(2又は3価)、Sc(3価)又はランタノイド元素(⁵⁷La～⁷¹Lu)(3価)、好ましくはScを表す。

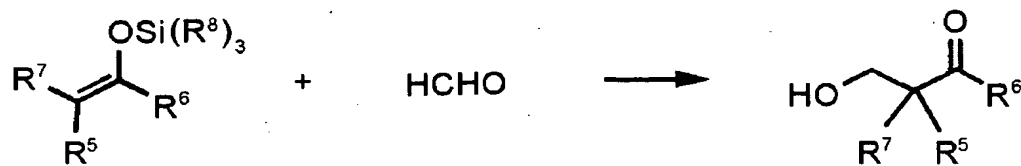
nはMの原子価に相当する整数であり、2又は3を表す。

Yはハロゲン原子、OAc、OCOCF₃、ClO₄、SbF₆、PF₆又はOSO₂CF₃(OTf)、好ましくはOTfを表す。

[0010] この配位子とMY_nで表されるルイス酸とを溶媒中で混合すると、Mが配位子に配位し、触媒を形成する。この溶媒としてH₂O-DME、H₂O-CH₃CN、H₂O-THF、H₂O-1,4-ジオキサン、H₂O-EtOH、H₂O-MeOH、H₂O-i-PrOH、水等が挙げられる。溶媒中の各濃度は0.01～0.1mol/l程度が好ましい。

[0011] 本発明においては、この触媒を下記のホルムアルデヒドとケイ素エノラートとの不斉ヒドロキシメチル化反応に用いる。

[化3]



R^5 〜 R^7 は水素原子、脂肪族炭化水素基、単環又は多環の脂環式炭化水素基、単環又は多環の芳香族炭化水素基、又は複素環基を表す。但し、 R^6 は水素原子ではなく、 R^5 及び R^7 は同一ではない。また、 R^5 及び R^6 は共に環を形成してもよく、これらは置換基を有していてもよい。この炭化水素基あるいは複素環基としては、たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等のアルキル基、シクロヘキシル基、フェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルビニル基、ナフチル基、フリル基、チエニル基、シリルオキシ基等が例示される。またこれらの有してもよい置換基としては、ハロゲン原子、アルコキシ基、チオエーテル基、炭化水素基等の各種のものであってもよい。

R^5 〜 R^7 は好ましくは以下のとおりである。

R^5 は水素原子又はアルキル基を表し、 R^6 はアルキル基、アルキルアリール基、アリール基又はスルフィドを表し、但し、 R^5 と R^6 は共に環を形成してもよく、環は任意にヘテロ原子または芳香環の一部を含んでいてもよく、好ましくは炭化水素からなる5〜7員環である。 R^7 は水素原子、アルキル基、アルキルアリール基、アリール基、又はトリアルキルシリルオキシ基を表す。

[0012] R^8 は炭化水素基を表す。これらはそれぞれ同じであっても異なってもよいが、好ましくは同一である。 R^8 は好ましくはアルキル基、より好ましくは炭素数が1〜3のアルキル基、最も好ましくはメチル基である。

[0013] この反応は、水溶液中又は水と有機溶媒との混合溶媒中において行われる。この際、水との混合溶媒として用いられる有機溶媒としては、水と容易に混ざり合う、ジメトキシエタン(DME)、テトラヒドロフラン(THF)、アセトニトリル、ジオキサン、炭素数が

4以下のアルコール類等が挙げられるが、好ましくはDME、THF、アセトニトリル、ジオキサンが例示される。有機溶媒と水との混合比については特に限定はないが、一般的には水を1重量%以上、より好ましくは5重量%以上含む。

[0014] 水溶液又は混合溶媒の使用量は、適宜に考慮されるものであるが、通常は、原料物質並びに触媒の溶解に必要とされる量として、たとえばこれらの2〜50重量倍の割合での使用が考慮される。

[0015] 反応液中のHCHO／ケイ素エノラートのモル比は0.1〜10、より好ましくは0.5〜2程度である。また触媒は、反応系のモル%として1〜50モル%、より好ましくは5〜20モル%使用する。

反応温度は通常−40℃〜常温、より好ましくは−20〜0℃である。

反応時間は、適宜定めればよく、例えば、0.5〜60時間である。

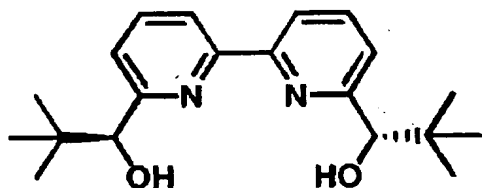
[0016] この反応により、光学活性ヒドロキシメチル化合物が生成し、高い収率と選択性で合成される。

[0017] 以下、実施例にて本発明を例証するが本発明を限定することを意図するものではない。

製造例1

下式の構造を有する配位子(以下「配位子1」という。)を非特許文献6に記載の方法により作成した。合成経路を図1に示す。

[化4]

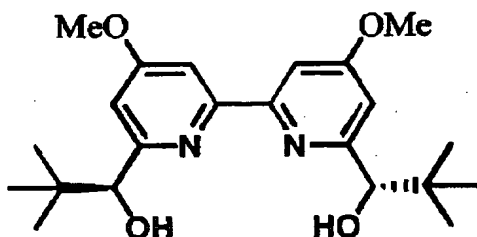


2,6-ジブロムピリジン(1)をエーテル中でn-ブチルリチウムで処理した後、ピバロニトリルによりアシル化して化合物(2)を得た。化合物(2)のカルボニル基を(−)-DIP-クロリドにより立体選択的に還元して(R)-体のアルコール(3)を ee > 99 % で得た。アルコール3を0価のニッケルを用いたホモカップリング反応を行うことにより、C2対称の2,2'-ビピリジン体(4)(R,R)(化4)を得た。

[0018] 製造例2

下式の構造を有する配位子(以下「配位子2」という。)を作成した。合成経路を図2に示す。

[化5]



2,4,6-トリブロムピリジン(5)を還流メタノール中でナトリウムメトキシド(1.2 eq.)と反応させて、2,6-ジブロム-4-メキシピリジン(6)を収率80%で得た。化合物(6)をn-ブチルリチウム(1.2 eq.)で処理した後、ピバロニトリル(1.2 eq.)を -78°C で150分間反応させ、続いて2規定硫酸中で2時間還流してケトン体(7)を収率86%で得た。化合物(7)から不斉ルテニウム触媒($\text{RuCl}[(\text{S,S})\text{-Tsdpen}](\text{p-クメン})$, 0.01 eq.)を触媒とした、ギ酸(4.3 eq.)とトリエチルアミン(2.5 eq.)による水素移動型不斉還元により光学活性アルコール(8)を収率93%、光学純度90%eeで得た。化合物(8)を酸塩化物を用いて樟脳エステルに誘導後、再結晶による光学分割を行い(収率75%、ジアステレオマー比 = $> 99 / , < 1$)、再びケン化することで光学的にほぼ純粋なアルコール(7, quant.)とした。化合物(7)をパラジウム触媒($\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2\text{-TDAE}$)を用いたホモカップリングにより、ビピリジン体(9) (化5)を収率36% (ジアステレオマー比 = $> 99.5 / < 0.5$)で得た。

実施例 1

[0019] 真空下 200°C で1時間乾燥した $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (9.8 mg, 0.020 mmol) にDME (0.50 mL) を加える。この溶液に製造例1で合成した配位子1(7.9 mg, 0.024 mmol)を加え、透明になるまで室温で攪拌する。 -20°C まで降温した後に HCHO 水溶液 (85.8 mg, 35% w/w, 1.0 mmol)と表1に示す構造のプロピオフェノン由来のケイ素エノラート(41 mg, 0.200 mmol)を加える。24時間攪拌した後に飽和重曹水を加え、水層から CH_2Cl_2 で3回抽出する。有機層を Na_2SO_4 で乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲ

ル薄層クロマトグラフィー(hexane:AcOEt = 2:1)で精製する。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.24 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz), 2.35 (brs), 3.68 (ddq, 1H, $J = 4.3$, 7.0, 7.1), 3.80 (dd, 1H, $J = 4.3$, 11.1 Hz), 3.94 (dd, 1H, $J = 7.0$, 11.1 Hz), 7.48 (dd, 2H, $J = 7.3$, 8.5), 7.58 (t, 1H, $J = 7.3$), 7.97 (d, 2H, $J = 8.5$); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.5, 42.9, 64.5, 128.4, 128.7, 133.3, 136.1, 204.4; IR (neat) 3415, 2936, 1681, 1448, 974, 704 cm^{-1} ; MS m/z 164 (M^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$: C, 73.15; H, 7.37. Found: C, 72.87; H, 7.40; HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, hexane/*i*-PrOH = 19/1, flow rate = 1.0 mL/min) R isomer: $t_R = 20.0$ min, S isomer: $t_R = 17.2$ min.

実施例 2

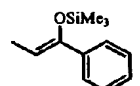
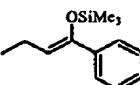
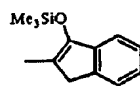
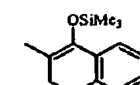
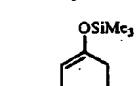
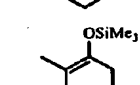
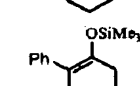
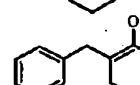
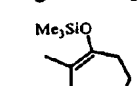
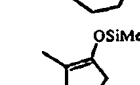
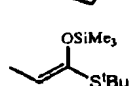
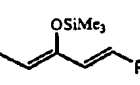
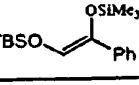
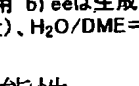
[0020] 製造例1で合成した配位子1に代えて製造例2で合成した配位子2を用いて実施例1と同様の反応を行った。

[0021] 実施例3～14

表1に示すケイ素エノラートを同表記載の反応時間で実施例1と同様に反応を行った。但し、実施例13では反応温度は -40°C 、実施例14では反応温度は -10°C で行った。

[0022] 実施例1～14において生成した光学活性ヒドロキシメチル化合物の収率及び光学純度を表1に示す。高収率で光学活性ヒドロキシメチル化合物が生成していることが分かる。

[表1]

実施例	ケイ素エノラート	時間 (h)	収率 (%)	ee (%)
1		24	80	80
2 ^{a)}		30	60	87
3		30	66	88
4		14	90	90
5		20	80	94
6		29	22	62 ^{b)}
7		20	68	91 ^{b)}
8		21	63	60
9		19	77	67
10		2	62	90 ^{b)}
11		10	50	85 ^{b)}
12 ^{c)}		24	31	93
13 ^{d)}		65	73	92 ^{b)}
14 ^{e)}		8	61	77

a) 配位子 2 を使用 b) ee は生成物をベンゾートに誘導してキラル HPLC で決定した
 c) HCHO (10 当量), H₂O/DME = 1/4 d) 反応温度 -40°C e) 反応温度 -10°C

産業上の利用可能性

[0023] 本発明の方法により生成する光学活性ヒドロキシメチル化化合物は各種化学品の合成中間体等として有用である。

図面の簡単な説明

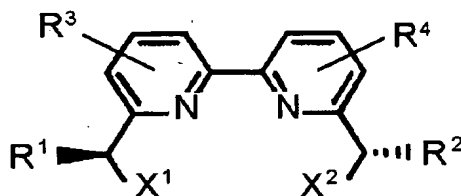
[0024] [図1]配位子1の合成経路を示す図である。

[図2]配位子2の合成経路を示す図である。

請求の範囲

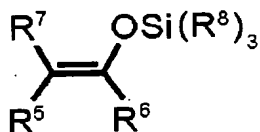
- [1] 水溶液中又は水と有機溶媒との混合溶媒中で下式(化1)

[化1]



(式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ同じであっても異なってもよく、水素原子、アルキル基又はアリール基を表し、但し、 R^1 及び R^2 の少なくとも一方は炭素数が3以上であり、 R^3 及び R^4 は、それぞれ同じであっても異なってもよく、水素原子又は炭素数1-4のアルキル基若しくはアルコキシ基を表し、 X^1 及び X^2 は、それぞれ同じであっても異なってもよく、 $-OR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、又は $-NHR^{11}$ (式中、 R^9 〜 R^{11} は水素原子又はアルキル基を表す。)を表す。)で表される配位子又はその対称体と MY_n で表されるルイス酸(式中、 M はCu、Zn、Fe、Sc、又はランタノイド元素を表し、 Y はハロゲン原子、OAc、 $O-C(=O)-CF_3$ 、 ClO_4 、 SbF_6 、 PF_6 又は OSO_2CF_3 を表し、 n は2又は3の整数を表す。)とを混合させて得られる触媒の存在下で、下式(式2)

[化2]



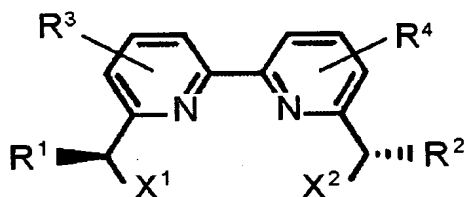
(式中、 R^5 〜 R^7 は水素原子、脂肪族炭化水素基、単環又は多環の脂環式炭化水素基、単環又は多環の芳香族炭化水素基、又は複素環基を表し、但し、 R^8 は水素原子ではなく、 R^5 及び R^7 は同一ではなく、また R^5 及び R^6 は共に環を形成してもよく、 R^8 は、それぞれ同じであっても異なってもよく、炭化水素基を表す。)で表されるケイ素エノラートとホルムアルデヒドとを反応させることから成る光学活性ヒドロキシメチル化合物の製法。

- [2] R^5 が水素原子又はアルキル基を表し、 R^6 がアルキル基、アルキルアリール基、アリー

ル基又はスルフィドを表し、但し、 R^5 と R^6 は共にその一部が芳香族環を形成していてもよい炭素及び任意にヘテロ原子から成る5-6員環を形成してもよく、 R^7 が水素原子、アルキル基、アルキルアリール基、又はアリール基を表し、 R^8 が、それぞれ同じであっても異なってもよく、アルキル基を表す請求項1に記載の製法。

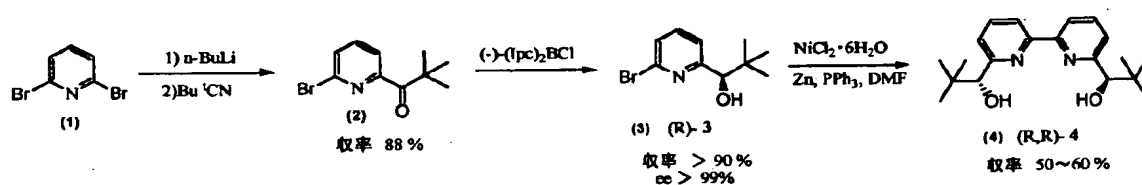
[3] 下式(化1)

[化1]

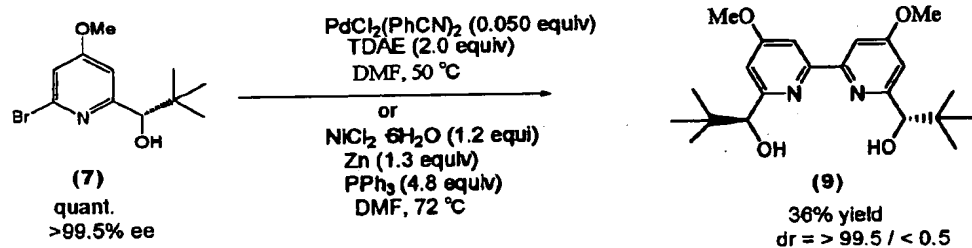
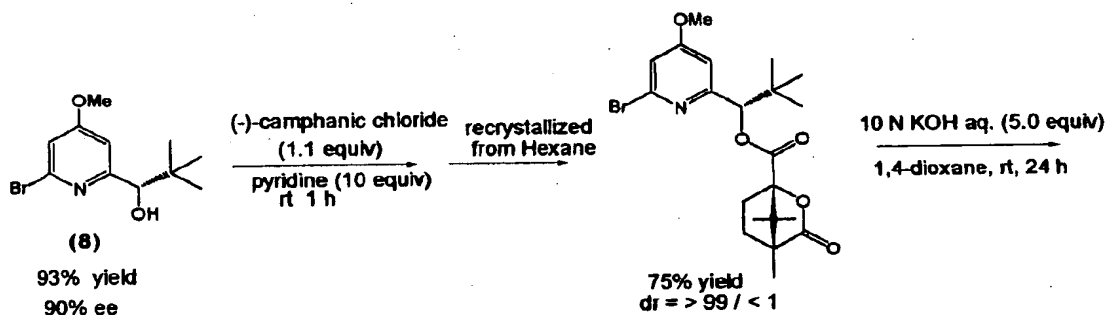
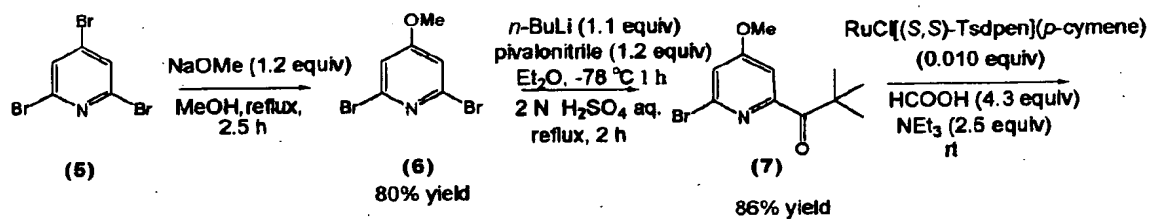


(式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ同じであっても異なってもよく、水素原子、アルキル基又はアリール基を表し、但し、 R^1 及び R^2 の少なくとも一方は炭素数が3以上であり、 R^3 及び R^4 は、それぞれ同じであっても異なってもよく、水素原子又は炭素数1-4のアルキル基若しくはアルコキシ基を表し、 X^1 及び X^2 は、それぞれ同じであっても異なってもよく、 $-OR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、又は $-NHR^{11}$ (式中、 R^9 〜 R^{11} は水素原子又はアルキル基を表す。)を表す。)で表される配位子又はその対称体と MY_n で表されるルイス酸(式中、 M はCu、Zn、Fe、Sc、又はランタノイド元素を表し、 Y はハロゲン原子、OAc、 $OCOCF_3$ 、 ClO_4 、 SbF_6 、 PF_6 又は OSO_2CF_3 を表し、 n は2又は3の整数を表す。)とを混合させて得られる触媒。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/001086

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C45/00, B01J31/14, C07C45/75, 49/497, 49/733, 49/82,
327/22//C07B53/00, 61/00, C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C45/00, 49/00, 327/00, C07B53/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DENMARK, Scott E. et al., Catalytic, Enantioselective Aldol Additions to Ketones, Journal of the American Chemical Society, 2002, 124(16), pages 4233 to 4235	1-3
Y	JP 2001-252570 A (Japan Science and Technology Corp.), 18 September, 2001 (18.09.01), Pages 2 to 3 (Family: none)	1-3
Y	JP 6-166652 A (Nippon Steel Corp.), 14 June, 1994 (14.06.94), Pages 3 to 5 (Family: none)	1-3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
06 April, 2005 (06.04.05)

Date of mailing of the international search report
26 April, 2005 (26.04.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/001086

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 6-256248 A (Nippon Steel Corp.), 13 September, 1994 (13.09.94), Pages 3 to 5 (Family: none)	1-3

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07C45/00, B01J31/14, C07C45/75, 49/497, 49/733, 49/82, 327/22 // C07B53/00, 61/00, C07M7:00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07C45/00, 49/00, 327/00, C07B53/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	DENMARK, Scott E. et al., Catalytic, Enantioselective Aldol Additions to Ketones, Journal of the American Chemical Society, 2002, 124(16), p. 4233-4235	1-3
Y	JP 2001-252570 A (科学技術振興事業団) 2001.09.18 第2-3頁 (ファミリーなし)	1-3
Y	JP 6-166652 A (新日本製鐵株式会社) 1994.06.14 第3-5頁 (ファミリーなし)	1-3

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.04.2005

国際調査報告の発送日

26.4.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

4H

8318

前田 憲彦

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 6-256248 A(新日本製鐵株式会社)1994. 09. 13 第 3-5 頁 (ファミリーなし)	1-3